



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Fibrose cardíaca induzida por Hipertensão

David Filipe André Silva Dias

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em:
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco

Covilhã, Junho de 2015

Dedicatória

Ao meu Pai pelo esforço, dedicação e empenho em me tornar um Homem melhor.

Aos meus amigos, por tornarem os maus momentos em bons momentos e os bons momentos em melhores ainda.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco por todo o carinho, preocupação e apoio prestado na elaboração desta dissertação.

Ao meu Pai por sempre me apoiar e indicar o caminho a seguir.

Aos meus colegas. Obrigado a todos.

*"Que o teu trabalho seja perfeito para que,
mesmo depois da tua morte, ele permaneça."*

Leonardo da Vinci

*"Não se pode ensinar nada a um Homem,
apenas se pode ajudá-lo a encontrar por si próprio"*

Galileo Galilei

Resumo

Introdução: A hipertensão é o maior fator de risco prevenível de doenças cardiovasculares. A taxa de prevalência da hipertensão arterial (HTA) em Portugal situa-se nos (26.9%), sendo mais elevada no sexo feminino. A fibrose cardíaca é um fator comum na maioria das patologias cardíacas. Nas últimas duas décadas foram realizados muitos estudos sobre a fibrose cardíaca. Vamos rever a fisiopatologia, os métodos de diagnóstico e a terapêutica na fibrose cardíaca de sobrecarga de pressão induzida pela hipertensão.

Objetivos: Aprofundar o conhecimento atual sobre a fibrose cardíaca quando induzida pela hipertensão arterial.

Métodos: Foi efetuada uma pesquisa eletrónica nas bases de dados PubMed e B-on, utilizando as seguintes palavras-chave: "Cardiac fibrosis", "Hypertension", "Pressure overload fibrosis", com prioridade para artigos mais recentes. Foi também utilizada informação presente em diversos "websites".

Conclusões: Uma grande causa de fibrose é a grande sobrecarga de pressão induzida pela hipertensão arterial, que é inicialmente associado com o aumento da rigidez muscular devido ao aumento de colagénio no miocárdio e consequente disfunção diastólica. Se esta pressão persistir pode ainda levar a uma dilatação do ventrículo surgindo disfunção sistólica através da ativação das metaloproteínas (MMP). Quanto mais fibrótico maior a probabilidade de ter arritmias e morte súbita. Vários processos estão presentes como a inflamação iniciada com a morte celular dos cardiomiócitos, a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), as ações inflamatórias do sistema Renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e regulada por quimiocinas (MCP-1/CCL2) e citocinas (TNF- α , o TGF- β , a IL-1 β e a IL-6) que recrutam monócitos/macrófagos, mastócitos e progenitores-fibroblastos e ativam os fibroblastos, diferenciando-os para miofibroblastos aumentando as suas funções de produção de colagénio. Como métodos de diagnóstico são usados a biopsia por cateterismo, certos marcadores biológicos como o propéptido carboxiterminal do procolagénio tipo I (PIP) e a telepeptídeo carboxiterminal do colagénio tipo I (CITP) e mais recentemente a ressonância magnética que permite observar o tecido fibrótico de maneira precisa e não invasiva. Em relação à terapêutica neste momento não existem agentes anti fibróticos patenteadas para humanos. Algumas drogas anti hipertensoras são usadas como terapêutica, não só pela capacidade de regular a pressão arterial mas pela eficácia com que interferem com fatores de produção de colagénio como a angiotensina II e o TGF- β . A terapêutica com inibidores da enzima conversora da angiotensina e o bloqueio do recetor AT1 tem mostrado melhorias significativas na redução da pressão arterial e fibrose cardíaca em modelos de ratos hipertensivos.

Palavras-chave: "Fibrose cardíaca", "Hipertensão" "Fibrose de sobrecarga de pressão", "Remodelação cardíaca".

Abstract

Introduction: Hypertension is the greatest preventable risk factor of cardiovascular diseases. The prevalence of hypertension (HTA) in Portugal is around (26.9%), while the prevalence is higher on females. Myocardial fibrosis is a typical factor on the majority of myocardial pathologies, contributing to myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction. On the last two decades were realized many studies about myocardial fibrosis. We will review the pathophysiology, diagnostic methods and therapy of cardiac fibrosis due to hypertension.

Objectives: Deepen the actual knowledge about cardiac fibrosis when induced by hypertension

Methods: An electronic research was made on the databases PubMed and B-on, using the following keywords: "Cardiac fibrosis", "Hypertension", "Pressure overload fibrosis", giving priority to recent articles. Information on diverse websites and an Internal Medicine book were also used.

Conclusions: A great cause of fibrosis is the pressure overload induced by Hypertension, which is initially associated with the increase in muscular stiffness due to the increase of collagen on myocardium and diastolic dysfunction. If this pressure persists it can lead to a dilation of the ventricle creating a systolic dysfunction due to metalloproteases (MMP). The increase of fibrotic tissue on myocardium leads to a higher probability of arrhythmias and sudden death. Several processes are present like inflammation, initiated with cellular death of cardio myocytes, the production of reactive oxygen species (ROS), the inflammatory actions of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and regulated by chemokines (MCP-1/CCL2), and cytokines (TNF- α , o TGF- β , a IL-1 β e a IL-6) which recruit monocytes/macrophages, mast cells, fibroblasts progenitors and activate the fibroblasts, which get differentiated to myofibroblasts increasing their collagen production functions. The diagnostic methods used are the biopsy with a catheter, biological markers like PIP and C1P, and more recently the magnetic resonance which allow the evaluation of the fibrotic tissue in a precise and noninvasive manner. On this day they are still no certified anti fibrotic drugs for humans. Some anti-hypertensive drugs are used as therapeutic, not only for their capacity regulating the arterial pressure but their efficacy interfering with fibrotic factors such as angiotensin II and TGF- β . Therapeutic action with inhibitors of angiotensin converting enzyme and blockade of receptor of AT1 have showed improvements on the reduction of arterial pressure and myocardial fibrosis on studies in hypertensive rats.

Keywords: "Cardiac fibrosis", "Hypertension", "Pressure overload fibrosis", "Cardiac Remodeling"

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice	xiii
Lista de acrónimos	xv
Introdução	1
Métodos	3
Fibrose cardíaca Induzida pela hipertensão	5
Fibrose cardíaca	5
Hipertensão	6
A fibrose cardíaca induzida pela hipertensão	7
O coração humano	8
As células envolvidas	8
A matriz celular	9
Citocinas	13
Quimiocinas	13
Espécies reativas de oxigénio (ROS)	13
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)	14
Métodos de diagnóstico da fibrose cardíaca	17
Terapêutica na fibrose cardíaca induzida pela hipertensão.	19
Conclusões	21
Bibliografia	23
Anexos	27

Lista de acrónimos:

- α SMA- alfa-actina de músculo liso
- AVC- acidente vascular cerebral
- AT1- recetor de angiotensina 1
- CAT- catalase
- CDI- cardiodesfibriladores implantáveis
- CMD- cardiomiopatia dilatada
- CMH- hipertrofia do miocárdio
- CITP- telepeptido carboxiterminal do colagénio tipo I
- DVC- doença vascular coronária
- ECA- enzima de conversão da angiotensina
- ET-1- endotelina 1
- ERK- cinases extracelulares reguladoras de sinal
- GP1- glutathione peroxidase-1
- HIF-1- fator de hipoxia
- HVE- hipertrofia ventricular esquerda
- HTA- hipertensão arterial
- IAM- infarto agudo do miocárdio
- IC- insuficiência cardíaca
- IL- Interleucina
- MEC- matriz extracelular
- MMP- metaloproteinases
- NO- óxido nítrico
- OPN- Osteopontina
- PA- pressão arterial sanguínea
- PDGFs- fatores de crescimento derivados das plaquetas

PIP- Pro-péptido carboxiterminal do pro-colagénio tipo I

RAAS- sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

RM- ressonância magnética

ROS- espécies reativas de oxigénio

SA- Acido Sinápico

SNS- efeito do sistema nervoso simpático

SOD- Superóxido dismutase

TGF- β - fator de crescimento tumoral β

TIMP- inibidores tecidulares das metaloproteinases

TSPs- tromboespondinas

Introdução

A fibrose cardíaca é caracterizada pela acumulação de matriz extracelular (MEC) no miocárdio e é um componente típico na maioria das patologias cardíacas, contribuindo para a hipertrofia do miocárdio (CMH) e disfunção diastólica(1-4). No entanto os estudos morfológicos sugerem que não a quantidade mas sim a qualidade da estrutura do miocárdio que confere este risco com o depósito desproporcional de colagénio na adventícia ou espaço intersticial.(5, 6)

Devido ao facto dos mamíferos não terem intrinsecamente capacidade regenerativa do tecido miocárdio, a mais extensa remodelação do ventrículo é identificada nas doenças associadas a morte do tecido miocárdio como por exemplo no infarto agudo do miocárdio (IAM)(4). No entanto existem outros fatores que induzem a fibrose cardíaca, entre eles:

- Idade
- Sobrecarga de pressão induzida pela estenose aórtica ou hipertensão arterial (HTA)
- Cardiopatia hipertrófica,
- Insultos tóxicos como o excesso de álcool,
- Distúrbios metabólicos como a obesidade e diabetes
- Patologias infecciosas

Nesta dissertação iremos focar-nos mais na fibrose cardíaca de sobrecarga de pressão induzida pela hipertensão. A hipertensão é uma doença hemodinâmica comum nos países industriais e é definida como a pressão sanguínea de valor igual ou superior a 140/90 mmHg para um adulto jovem, com aumento da resistência vascular(7, 8). A hipertensão é classificada em dois tipos:

- O primeiro, a hipertensão arterial primária (essencial ou idiopática) sem causa médica identificável, correspondendo a 90 a 95% dos casos
- O segundo, a hipertensão arterial secundária, os restantes cinco a dez por cento, que é provocada por outros transtornos que afetam os rins, as artérias ou o sistema endócrino

A hipertensão é o maior fator de risco prevenível de doenças cardiovasculares, relacionada com 54% das mortes por AVC e 47% das mortes por doença coronária nos adultos em todo o mundo(8-10). As causas mais determinantes da hipertensão são a

- Idade
- Etnia (mais prevalente na raça negra),
- Obesidade,
- Consumo excessivo de sal
- Alterações genéticas da Enzima conversora da angiotensina.

Nesta dissertação iremos explorar os processos que atuam na promoção de fibrose de sobrecarga de pressão induzida pela hipertensão, entre eles estão o processo inflamatório mediado pelos constituintes celulares, matriz extracelular, citocinas e quimiocitocinas. Outros processos que iremos explorar capazes de criar fibrose cardíaca devido a hipertensão são as espécies reativas de oxigénio (ROS) (9, 11) o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) (4, 6, 12) e o efeito do sistema nervoso simpático (SNS) (12-14).

Nas últimas duas décadas a investigação da fibrose cardíaca foi muito extensiva sendo notório a evolução do conhecimento sobre a fibrose cardíaca ao nível patológico e fisiológico. O mesmo aconteceu no desenvolvimento de novos métodos e técnicas laboratoriais dedicadas à investigação da doença. Vamos também aqui explorar alguns métodos usados no estudo da fibrose cardíaca.

Devido ao facto da fibrose cardíaca se associar à disfunção diastólica e sistólica, a prevenção e reversão da fibrose cardíaca é um objetivo importante dos investigadores e médicos. Iremos também falar sobre estudos de terapêuticas envolvidas em cada processo da fibrose induzida pela hipertensão.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa eletrónica nas bases de dados PubMed e B-on, utilizando as seguintes palavras-chave para artigos escritos em inglês, "Cardiac fibrosis", "Myocardial fibrosis" "Hypertension", "Pressure overload fibrosis" e "Fibrose Cardíaca", "Hipertensão" e "Fibrose por sobrecarga de pressão" para artigos escritos em Português. Ao pesquisar na base de dados PubMed, onde se colheu a maior parte dos artigos usou-se a combinação de palavras-chave "cardiac fibrosis" e "Hypertension", "Myocardial fibrosis" e "Hypertension" onde se obteve 3463 e 1870 artigos respetivamente. Restringiu-se a pesquisa ao período de Outubro de 2014 até Maio de 2015 encontrando cerca de 60 artigos. No critério de seleção foram descartados duplicados (3) e artigos com pouca informação relacionada com o tema (cerca de 15) sendo usados nesta dissertação 42 artigos pertinentes, entre eles 6 artigos em língua Portuguesa e 36 em língua inglesa, publicados desde 1994 até 2015 dando primazia aos artigos mais recentes e mais relevantes.

Também se consultaram diversos "websites", como o da Direcção-Geral da Saúde, Revista Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Hipertensão.

Fibrose Cardíaca induzida pela Hipertensão.

A Fibrose cardíaca:

Sendo um fator típico na maioria das doenças cardíacas, a fibrose cardíaca tem como principal característica a acumulação de matriz extracelular (MEC) no miocárdio (1-4). Se a doença progredir pode dar início a uma insuficiência cardíaca com graves complicações como maior incidência de gênese de arritmias ventriculares e morte súbita (15). Devido ao facto dos mamíferos não terem intrinsecamente capacidade regenerativa do tecido miocárdio, a mais extensa remodelação do ventrículo é identificada nas doenças associadas a morte do tecido miocárdio como por exemplo no infarto agudo do miocárdio (IAM). A fibrose cardíaca é também caracterizada como uma maior síntese de colagénio (especialmente colagénio tipo I) e inibição da expressão de collagenase (2).

Existem vários tipos de patologias que induzem a fibrose cardíaca como o infarto do miocárdio, que devido à morte dos cardiomiócitos ativa uma reação inflamatória intensa e substitui as células mortas do miocárdio por uma cicatriz composta maioritariamente de colagénio, o envelhecimento que é associado a uma fibrose progressiva do miocárdio e vasos sanguíneos contribuindo para a insuficiência cardíaca nos idosos. Uma causa de fibrose muito importante é a grande sobrecarga de pressão induzido pela estenose aórtica ou hipertensão arterial (HTA), que se associa inicialmente com o aumento da rigidez muscular devido ao aumento de colagénio no miocárdio e consequente disfunção diastólica (1, 16). Se esta pressão persistir pode ainda levar a uma dilatação do ventrículo surgindo disfunção sistólica. Outras patologias que levam à fibrose cardíaca são a cardiopatia hipertrófica (CMH), insultos tóxicos como o excesso de álcool, distúrbios metabólicos como a obesidade e diabetes e as patologias infecciosas como a hipereosinofilia, sarcoidose e miocardite viral (17).

Apesar dos mecanismos pato-fisiológicos que levam à remodelação fibrótica do ventrículo serem diferentes dependendo da doença fibrótica cardíaca, as células e moléculas envolvidas são comuns (4). Nesta dissertação iremos direccionar o nosso estudo para a fibrose cardíaca induzida pela hipertensão e elucidar o papel dos diversos elementos participantes.

A hipertensão:

A hipertensão é uma doença hemodinâmica comum nos países industriais e é definida como a pressão arterial sanguínea (PA) de valor igual ou superior a 140/90 mmHg para um adulto jovem, com aumento da resistência vascular (7, 8, 18-20). A taxa de prevalência da

hipertensão arterial (HTA) em Portugal situa-se nos (26.9%), sendo mais elevada no sexo feminino (29,5%) do que no masculino (23,9%)(18).

A hipertensão é classificada em dois tipos quanto a fisiopatologia. O primeiro, a hipertensão arterial primária (essencial ou idiopática) que significa que a elevada pressão sanguínea não tem causa médica identificável, correspondendo a 90 a 95% dos casos. Os restantes cinco a dez por cento correspondem ao segundo tipo, a hipertensão arterial secundária, que é provocada por outros transtornos que afetam os rins, as artérias ou o sistema endócrino (7, 19). É estimado que 1 em cada 50 pessoas a quem foi diagnosticado recentemente hipertensão arterial venha a desenvolver hipertensão resistente sendo esta definida como uma pressão arterial de valor igual ou superior a 140/90 mmHg para um adulto jovem apesar do uso de pelo menos três agentes anti-hipertensivos de diferentes classes incluindo diuréticos (21).

As causas mais determinantes da hipertensão são a idade (com o avançar da idade, existe uma maior produção de colagénio pelas células musculares lisas da aorta), etnia (mais prevalente na raça negra), obesidade, consumo excessivo de sal e alterações genéticas da enzima conversora da angiotensina (8, 22). Está também estabelecida que a diminuição da produção de óxido nítrico é também um fator de desenvolvimento de hipertensão (7).

A hipertensão é o maior fator de risco prevenível de doenças cardiovasculares e está relacionada com 54% das mortes por acidente vascular cerebral (AVC) e 47% das mortes por doença vascular coronária (DVC) nos adultos em todo o mundo (9, 10).

Na hipertensão os riscos cardiovasculares aumentam exponencialmente na presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE)(9).Esta hipertrofia é detetada em aproximadamente 20% dos doentes com hipertensão leve e até 70% nos doentes com hipertensão mais grave (22). No entanto os estudos morfológicos sugerem que não a quantidade mas sim a qualidade da estrutura do miocárdio que confere este risco com o depósito desproporcional de colagénio na túnica adventícia das artérias ou espaço intersticial (5, 6). O aumento da pressão atua também nas células endoteliais diminuindo a produção de óxido nítrico e maior produção de endotelina 1 que origina vasoconstrição nos vasos sanguíneos. Atua também na hipertrofia dos cardiomiócitos de maneira indireta pela ativação das quimiocitocinas (MCP1). A hipertensão pode causar também aterosclerose, que tem um potencial agravado de isquemia em corações com hipertrofia ventricular esquerda, levando a um aumento do QT, arritmias e por sua vez morte súbita ou insuficiência cardíaca (12, 22-24).

A fibrose induzida pela hipertensão:

A sobrecarga de pressão no coração é um grande fator de fibrose cardíaca comum tanto na hipertensão como na estenose aórtica (2, 23). Normalmente definida como uma

fibrose com infiltração para o interstício (16, 17). Em modelos de ratos a sobrecarga de pressão no caso da hipertensão cria hipertrofia do ventrículo, fibrose, disfunção diastólica e reserva coronária incompetente, seguida de uma posterior descompensação e uma cardiomiopatia dilatada (CMD), originando o desenvolvimento de disfunção sistólica em casos não controlados (16, 25). Quanto mais fibrótico maior a probabilidade de ocorrerem arritmias e morte súbita (25). (Figura.1)

A ação de mediadores inflamatórios é constantemente encontrada na fibrose cardíaca induzida pela hipertensão mesmo que em menor intensidade que nos modelos de infarto. O início da reação inflamatória não está totalmente compreendida, mas crê-se que se pode iniciar devido à morte celular dos cardiomiócitos, devido à aterosclerose causada pelo aumento da pressão, à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS)(9), às ações inflamatórias do sistema Renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)(4, 6, 12). Tanto as quimiocinas (MCP-1/CCL2) como a citocina (TNF- α , o TGF- β , a IL-1 β e a IL-6) estão implicadas na patogénese da fibrose cardíaca induzida pela hipertensão. Estes sinais inflamatórios criam fibrose recrutando monócitos/macrófagos, mastócitos e progenitores-fibroblastos e ativam os fibroblastos. As alterações na matriz intersticial tem também uma importante função inflamatória através da regulação de proteínas matricelulares (OPN a TSP-1, TSP-2)(4).

A ativação do RAAS é constantemente encontrada em corações fibróticos induzidos por hipertensão. A infiltração de macrófagos e fibroblastos aumentam a produção de renina e a enzima de conversão da angiotensina (ACE), moléculas necessárias para a produção da angiotensina II. A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor com várias funções desde a mediação da produção de aldosterona e regulação de sódio, estimulação do sistema simpático, estimulação de endotelina 1 que por sua vez aumenta a produção de colagénio, à estimulação dos fibroblastos através do recetor da AT1 e citocina TGF- β (5, 26, 27). A aldosterona tem também uma função direta no aumento da pressão arterial e proliferação de fibroblastos e aumento da síntese de colagénio através dos recetores mineralocorticóides, da expressão de subunidades de oxidação criando stress oxidativo, e de efeitos pro-inflamatórios (2, 4, 28).

Outra causa de fibrose cardíaca induzida pela hipertensão são as espécies reativas de oxigénio (ROS) atuando de maneira direta na regulação das proteínas da matriz extracelular e maneira indireta na mediação das citocinas na resposta inflamatória ou na ativação da angiotensina nos fibroblastos(9, 11).

A ativação crónica do sistema nervoso simpático (SNS) é também um componente importante na hipertensão e fibrose cardíaca pela estimulação mediada pelos recetores α e β adrenérgicos(12, 13). O SNS também causa fibrose cardíaca pela mediação da vasoconstrição periférica, pela ativação do RAAS e pelo aumento do consumo de oxigénio do miocárdio. A substância P é um mediador da desgranulação dos mastócitos e consequente ação inflamatória(14).

Quando a hipertensão se mantém descontrolada o ventrículo hipertrófico desenvolve uma descompensação cardíaca e disfunção sistólica através do processo da dilatação do miocárdio cardíaco. Conhece-se hoje que um dos mecanismos importantes na transição de coração hipertrófico e pro fibrótico para dilatado é desregulação da hemostase das proteínas da matriz extracelular, através da produção e ativação pelos fibroblastos e mastócitos das metaloproteinases (MMP) e supressão dos antagonistas, os inibidores tecidulares das metaloproteinases (TIMP) induzindo degradação do tecido fibrótico e outras proteínas da matriz extracelular perdendo assim a sua capacidade de contração (29).

O miocárdio:

O miocárdio do coração humano é constituído por camadas de miócitos cardíacos separados por uma matriz extracelular e representam um terço das células do miocárdio (12). O interstício é uma rede de proteínas da matriz extracelular e é composto especialmente por fibras de colagénio, mas também por glicosaminoglicanos e glicoproteínas. Esta zona não serve apenas de base estrutural, também é importante na transmissão da força contráctil. Aproximadamente 85% do colagénio do miocárdio é composto por colagénio de tipo I com fibras mais grossas que conferem força de tensão ao coração. O colagénio tipo III composto por fibras mais finas mantém a elasticidade da matriz extracelular. O interstício contém também várias células como os fibroblastos, o tipo de célula mais abundante no interstício, células vasculares e alguns macrófagos e mastócitos(2, 4).

Constituintes celulares:

Monócitos/Macrófagos:

Os monócitos e os macrófagos são células que têm uma grande importância na iniciação e progressão da fibrose mas também podem ter um papel importante na sua resolução. A sua versatilidade funcional e fenotípica providencia-os com características pro-fibróticas e anti fibróticas.

Os monócitos (M1) e macrófagos podem, na fase inicial de inflamação, desencadear a fibrose diferenciando-se em miofibroblastos, pela sua capacidade de fagocitose que permite a remoção das células mortas e respetivo crescimento dos fibroblastos, ou pode ser capaz de produzir e libertar mediadores pro-inflamatórios (como a IL-1b, o TNF-a e IL-6), ou fatores de crescimento fibrótico (como o TGFb, PDGFs e FGFs). Os macrófagos tem também a habilidade de regular a angiotensina II através do inibidor do ativador de plasminogénio 1 causando hipertensão e fibrose cardíaca.

Na fase de reparação os monócitos (M2) e macrófagos invertem a função tendo um papel anti inflamatório e anti fibrótico suprimindo a ativação dos fibroblastos ou pela sua função fagocítica em que remove os miofibroblastos em apoptose (4).

Linfócitos:

O linfócito CD4⁺ TH, recrutado pela ação das quimiocinas, tem sido implicado como pró fibrótico, nomeadamente as células Th2 que estão ligadas ao aumento das citocinas IL-4 e IL-13 que são estimuladores de fibroblastos produtores de colagénio afetando a diferenciação dos macrófagos. Os linfócitos Treg tem um papel protetor na fibrose cardíaca em ratos hipertensivos, atuando como um anti inflamatório (30).

Mastócitos:

Os mastócitos fazem parte do tecido conjuntivo e têm a capacidade de libertar grandes quantidades de mediadores de produção de colagénio, incluindo a histamina, proteases específicas dos mastócitos (Quimase e Tripase) e outras citocinas (TNF- α , TGF- β , IL-4, PDGF's e FGF's). A protease quimase atua na produção de angiotensina II(4, 13). A quimase atua também na matriz extracelular pela ativação das metaloproteínas (MMP). A inibição da quimase com Nedocromil mostrou melhorias na disfunção diastólica(31). A protease tripase ativa o sinal das cinases extracelulares ERK (MAPK) e promove a produção de colagénio pela ativação do recetor PAR-2 (4).

Células Endoteliais:

A célula endotelial é um tipo de célula achatada de espessura variável que recobre o interior dos vasos sanguíneos, especialmente os capilares sanguíneos, formando assim parte da sua parede. As células endoteliais podem promover a fibrose vários processos. Por expressão de mediadores pro-fibróticos como o TGF-B1, o FGFs ou a endotelina ET-1. Por produção e libertação de citocinas e quimiocitocinas que promovem o recrutamento de macrófagos e linfócitos com ação fibrótica (4). As células endoteliais tem também uma função protetora pela expressão do fator de hipoxia HIF-1 nos doentes com hipertensão. O HIF-1 suprime o sinal do TGF- β nas células endoteliais mostrando assim uma capacidade anti fibrótica (32).

A endotelina 1 é um potente mediador fibrótico induzido pela angiotensina ou TGF- β e promove a proliferação dos fibroblastos e aumenta a síntese de proteínas da matriz (3, 33). Outra função importante da ET-1 é a indução de resistência à apoptose dos fibroblastos. A ET-3 também tem uma função na promoção de colagénio I e III (5).

Cardiomiócitos:

A morte dos cardiomiócitos ativa uma resposta inflamatória que resulta na ativação de fibroblastos que por sua vez substituem o tecido morto (apoptose) por tecido fibroso especialmente colagénio do tipo I (4).

Plaquetas:

As plaquetas são elementos sem núcleo, formados na medula óssea. Para além de ter função na hemostase e trombose, as plaquetas estão também envolvidas no processo inflamatório.

Existem vários fatores de ativação das plaquetas. O dano nas células endoteliais ativa as plaquetas e sintetiza moléculas de adesão (CD40, CD154, P-selectina), citocinas e quimiocitocinas (24). A angiotensina II tem também um papel fundamental na ativação das plaquetas (1). O aumento da pressão arterial ativa as plaquetas e cria complexos de plaquetas-leucócitos, libertando mediadores que causam inflamação.

A inibição da inflamação através da inibição de plaquetas foi conseguida com o inibidor do recetor P2Y₁₂ Clopidogrel, mostrando melhorias na inflamação e consequente diminuição de fibrose cardíaca (3)(24).

A família dos PDGFs são fatores de crescimento derivados das plaquetas que ainda não estão bem entendidos mas pensa-se que tem uma função pro-fibrótica. O sinal destes usam dois recetores (PDGFR-a e PDGFR-b). Foi testado que o bloqueio destes recetores reduz a deposição de colagénio (4).

A matriz extracelular:

A matriz extracelular é o principal componente do tecido conjuntivo, constituído por uma mistura de proteínas fibrosas (colagénio e elastina) e substância fundamental que é um tecido hidrofílico constituído por glicosaminoglicanos e glicoproteínas (lamina e fibronectina)(34).

A matriz extracelular para além da deposição de fibras de colagénio (principalmente Colagénio do tipo I e III) também sofre mudanças dinâmicas na sua composição facilitando a proliferação de fibroblastos e sinais de transdução necessários para a ativação dos mesmos. Produz também colagénio não fibrilar (tipo IV) que estimula a diferenciação dos miofibroblastos(34).

A extravasão celular das proteínas do plasma como o fibrinogénio e a fibronectina do plasma resulta numa rede de matriz provisional de fibrina e fibronectina, que promove a proliferação e ativação dos fibroblastos através de interações com os integrinas $\alpha 5\beta 1$ e $\alpha v\beta 3$ e sydecano 4 (4).

Fibroblastos:

Os fibroblastos são células que fazem parte do tecido conjuntivo e são a maior população de células no miocárdio. Na fibrose cardíaca o número de fibroblastos aumenta pela rápida replicação destes ou pela transformação de células epiteliais, medula óssea ou macrófagos em fibroblastos (34). Hiperatividade destas células pode resultar na produção e deposição excessiva destas proteínas e colagénio I no miocárdio causando fibrose (35).

A função primária dos fibroblastos é produzir proteínas (colageneo, elastina, glicoproteínas) que terão um impacto direto na formação da matriz extracelular e hemóstase. Os fibroblastos produzem também citocinas (TNF α , TGF- β , IL-13), Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), que por sua vez produzem metaloproteinases (MMP) e também os seus inibidores (TIMP) inibidores de tecido metaloproteinases (34).

As metaloproteinases da matriz (MMP) e os seus inibidores (TIMP) são proteínas reguladoras. Um balanço entre estas é crítico para manter a hemóstase da matriz extracelular. A MMP-1 degrada colagénio (Tipo I, II e III), a MMP-12 degrada elastina, a MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-13 podem produzir colagénio (Tipo I, II e III) (34, 36).

Miofibroblastos:

Os miofibroblastos são células que sofreram diferenciação dos fibroblastos e tem uma capacidade de síntese de proteínas da matriz maior, maior mobilidade e resposta as quimiocitocinas e uma capacidade de contração usando um tipo de complexo actina-miosina da musculatura lisa, rico em uma forma de actina chamada de alfa-actina (α SMA) de músculo liso.

Essas células são então capazes de acelerar a cicatrização por contrair as bordas da lesão (34). Os miofibroblastos tem também uma função de produção e secreção de citocinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF α), A diferenciação dos fibroblastos para miofibroblastos é mediada maioritariamente TGF- β . Contrariamente a interleucina IL-1 β inibe esta diferenciação ao prevenir a expressão do α SMA. Após a cicatrização os miofibroblastos entram em apoptose mas se isto não acontecer pode existir um excesso de depósito destas proteínas originando fibrose (34).

Fibras de Colagénio:

O colagénio é produzido como Pro-colagénio que depois é processado para colagénio maduro. O cross-link e a aglomeração destes colagénios maduros dão origem as fibras de colagénio (34).

O aumento da acumulação de fibras de colagénio é um dos maiores marcos de fibrose cardíaca. A ativação dos miofibroblastos são a maior fonte de colagénio no coração (5).

Nas experiências em modelos hipertensivos foi constatado que o colagénio Tipo I é expressado de forma mais intensa que o colagénio do tipo III (2, 4). As fibras de colagénio maduras são muito estáveis com uma vida média de 80-120 dias(4). A produção excessiva de colagénio do Tipo 1 é devido a estabilização do mRNA do colagénio por filamentos compostos de Vimentina que faz aumentar a meia vida do mRNA das fibras e maior resistência as metaloproteinases(35, 37). Com este conhecimento tem-se explorado novos tipos de tratamento anti fibrótico com Withaferin-A que é o ingrediente ativo da planta *Withania somnifera*, e esta liga-se aos filamentos de vimentina, destruindo-os (35).

Proteínas matricelulares:

Na presença de fibrose uma das condições mais observadas na matriz extracelular é a produção e secreção de proteínas matricelulares. São a família de macromoléculas que não fazem parte da matriz extracelular. Normalmente não desempenham uma função estrutural mas sim uma função de ponte entre as proteínas da matriz e as células, moderando as citocinas(4).

Existem diversos tipos de proteínas matricelulares. Entre elas as tromboespondinas (TSPs), Osteopontina (OPN), SPARC. As tromboespondinas (TSP-1,TSP-4) tem uma importante função na fibrose dependendo do subtipo. A TSP-1 é essencial na ativação do TGF- β . A disfunção do TSP-1 é associada ao aumento da atividade MMP, prejudicando a diferenciação dos miofibroblastos. A TSP-4 tem uma ação anti fibrótica(4).

A osteopontina tem uma ação pro-fibrótica e pode atuar como uma proteína matricelular, quando ligada à matriz, ou como uma citocina em forma solúvel. O mecanismo de ação ainda não é bem conhecido mas desconfia-se que exista um aumento de LOX nos fibroblastos, criando colagénio insolúvel, sendo mais forte e resistente a degradação por metaloproteinases (MMP). A diminuição de OPN é associada a um fator anti fibrótico em modelos hipertensivos induzidos por angiotensina. (37)

Quimiocitocinas:

As quimiocitocinas estão relacionadas com o trânsito dos leucócitos. Têm a função de recrutar leucócitos pró-fibróticos pela sua ação direta nos fibroblastos. As quimiocitocinas mais comuns no corpo é a CCL2 e a MCP-1. A hipertensão tem importantes ações nestas quimiocitocinas, aumentando a expressão do MCP-1, seguida da acumulação de macrófagos, fibrose e hipertrofia dos cardiomiócitos (4). A hipertensão aumenta também a expressão de CCR2, aumentando a migração de células da medula óssea para o coração. Estudos em que a CCR2 estava deficiente em ratos preveniu a acumulação de precursores de fibroblastos vindos da medula óssea no miocárdio (34).

Tratamento com antagonista do recetor do tipo I da angiotensina II (Candesartan) diminuiu a função do MCP-1. O uso do anticorpo anti-MCP-1 provou inibir a acumulação de macrófagos e diminuiu proliferação dos fibroblastos através da atenuação do TGF- β (34).

Citocinas:

A expressão de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- α , IL-1 β , IL-6 são comuns nos corações fibróticos. Eles são potentes reguladores do metabolismo do colagénio, aumentando também a atividade das metaloproteínas (MMP-2, MMP-9) e reduzindo a expressão de inibidores do mesmo (TIMP) (4). Experiências em ratos sem a citocina TNF- α mostram diminuição da fibrose e MMP, mostrando a importância das citocinas na formação de fibrose (38).

Outro tipo de citocina é o fator de crescimento TGF- β . São conhecidos 3 isoformas deste fator (TGF- β 1,2,3). Apesar de todos eles usarem o mesmo recetor celular a isoforma TGF- β 1 é mais predominante no sistema cardiovascular enquanto as outras isoformas são encontradas noutros sistemas. A TGF- β 1 precisa de passar da sua forma latente para ativa por intermédio de ativadores que podem ser proteases como as metaloproteínas MMP-2 e a MMP-9, a proteína matricelular TSP-1, ou até mesmo a formação de ROS.

As funções pro-fibróticas da TGF- β são a estimulação da transdução dos miofibroblastos e o aumento da síntese das proteínas pela matriz extracelular (2). Em contrapartida o uso do anticorpo neutralizador anti-TGF- β mostrou diminuição de fibrose em modelo de ratos com hipertensão (39).

Espécies reativas de oxigénio (ROS):

As espécies reativas de oxigénio são compostos químicos resultantes da ativação ou redução do oxigénio molecular (O₂) ou derivados dos produtos da redução (17).

O stress oxidativo está implicado na patologia de fibrose cardíaca de maneira direta e indireta. Diretamente regula a quantidade e qualidade da matriz extracelular ao mediar a expressão de proteínas da matriz, tanto de carácter preservativo (O ROS pode ativar o TGF- β e aumentar a deposição de colagénio no interstício), como de degradação (O aumento de ROS ativa os MMPs e diminui a síntese de colagénio.) De maneira indireta são mediadores de citocinas na resposta inflamatória e na ação da angiotensina II nos fibroblastos (11).

O óxido nítrico (NO) é produzido pelos miócitos através da oxidase da NADPH e para além de ser um potente vasodilatador e ajudar a manter o tónus vascular, inibe a estimulação das células endoteliais e regula a ativação de plaquetas. Na hipertensão é comum observar-se uma diminuição na sua produção, com um consequente ligeiro aumento da pressão arterial e aumento significativo de hipertrofia ventricular e fibrose cardíaca (7, 40).

As enzimas dos radicais livres como o superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase-1 (GP1) são a primeira linha de defesa contra o stress oxidativo (9).

Em estudos recentes com Ácido Sináptico (SA) (antioxidante obtido em vários frutos e vegetais) resultados positivos em relação a diminuição de fibrose cardíaca por stress oxidativo (9).

O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)

O sistema RAAS (Fig.2) é constituído por peptídeos, enzimas e recetores envolvidos em especial no controle do volume de líquido extracelular e na pressão arterial, sendo a sua desregulação uma das principais causas de hipertensão arterial. A ativação do RAAS é constantemente encontrada em corações fibróticos independentemente da etiologia. A infiltração de macrófagos e fibroblastos aumentam a produção de renina (produzida no rim) e a enzima de conversão da angiotensina (ECA) (Endotélio), moléculas necessárias para a produção da angiotensina II. A angiotensina II é um potente estimulador de fibroblastos tanto de maneira direta como de maneira indireta através do efeito da TGF- β (5, 26, 27).

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor com várias funções desde a mediação da produção de aldosterona e regulação de sódio, estimulação do sistema simpático, estimulação de endotelina 1 que por sua vez aumenta a produção de colagénio, à estimulação dos fibroblastos e síntese de colagénio pelo recetor de angiotensina (AT1) através da estimulação de cinases de sinal regulador extracelular (ERK 1,2) (3, 4, 8, 12, 41). O recetor AT2 inibe as ações do recetor AT1 e estimula bradicinina, que ativa a produção de NO e promovendo a supressão dos fibroblastos e regulação da pressão arterial através da vasodilatação dos vasos sanguíneos (42)(26). Estudos sugerem ainda que a ação dos recetores AT1 e AT2 estão conectadas pois os efeitos do estímulo no recetor AT1 foram suprimidos em ratos sem recetor AT2 em condições de hipertensão arterial induzida pela angiotensina II

(26). Foi indicado em várias experiências com modelos de ratos hipertensos que tanto a inibição do ACE como o bloqueio do receptor AT1 reduzem a fibrose intersticial (4, 26, 41).

Vários estudos sugerem também que os fatores produzidos pelos cardiomiócitos (osteopontina), pelos macrófagos (inibidor do ativador de plasminogênio 1) ou pelos fibroblastos (TGF- β) regulam os efeitos pro-fibróticos da angiotensina II (26, 41).

A aldosterona, produzida no córtex suprarrenal induzida pela ação da angiotensina II, tem como funções a expressão da subunidade de oxidação NADPH, levando a stress oxidativo e pode também a função pro-fibrótica através da promoção de efeitos pro-inflamatórios nas células vasculares aumentando a expressão de citocinas e quimiocitocinas (2-4, 28). A aldosterona tem também uma função direta no aumento da pressão arterial e proliferação de fibroblastos e aumento da síntese de colagénio através dos receptores mineralocorticoides (2, 4, 28). Vários estudos apresentam bons resultados terapêuticos com inibidores do receptor mineralocorticoide Eplerenona e Espironolactona, mostrando diminuição do stress oxidativo, inflamação e fibrose mas com manutenção da pressão arterial. O uso destes inibidores é acompanhado com uma melhoria de 30% na mortalidade (2, 28).

Métodos de diagnóstico da fibrose cardíaca.

Nas últimas duas décadas a investigação da fibrose cardíaca foi muito extensiva sendo notória a evolução do conhecimento sobre a fibrose cardíaca ao nível patológico e fisiológico. O mesmo aconteceu no desenvolvimento de novos métodos e técnicas laboratoriais dedicadas à investigação da doença. Temos de concordar que o conhecimento e a evolução dos métodos laboratoriais estão diretamente ligados pois são estas novas técnicas que nos permitem conhecer mais a fundo a doença.

Os métodos de diagnóstico há 20 anos atrás limitavam-se à examinação de biopsias de corações post-mortem e identificar a quantidade de tecido fibrótico, sendo sido sugerido em vários estudos que seria necessário desenvolver métodos de diagnósticos não invasivos, hoje em dia a quantidade de métodos disponíveis são mais vastos, entre eles os seguintes:

Biopsia:

Um biotomo Caves-Schultz é introduzido na veia jugular interna direita e algumas amostras são retiradas do miocárdio. De seguida existe uma fixação da amostra em 10% formaldeído e coradas com Sirius Red específico para deteção de colagénio (37).

Ecografia:

A ecografia é usada para obter variáveis do coração como o diâmetro do átrio/ventrículo, da espessura do septo e das paredes do coração entre outras. O método de Ecografia com doppler é também usado para observar como flui o sangue no coração (37). Com a ecografia é, também, possível obter diversos indicadores de disfunção diastólica e sistólica.

Bioquímica:

Para análise de citocinas usamos a ELISA podendo detetar IFN- γ , IL-4, IL-6 e IL-10 ou também analisar proteínas matricelulares como o OPN(13, 37). Ao detetarmos estas citocinas no sangue conseguimos identificar se os processos inflamatórios estão a decorrer. Por exemplo no caso do estudo (13) podemos analisar que a simpatectomia tem efeitos na diminuição da resposta inflamatória, e diminuição de tecido fibroso.

Marcadores serológicos:

Os marcadores cardiotrofina-1 e anexina A5 refletem hipertrofia e apoptose (23, 37).

Os marcadores de Pro-péptido do tipo I C-terminal pro-colagénio (PIP) e Telo-péptido Carboxiterminal do pro-colagénio tipo I (CITP) são marcadores do colagénio tipo I e III. O PIP tem 78% de especificidade e 75% de sensibilidade de detetar fibrose miocárdica. (12, 23, 43).

Estudos moleculares:

Uma amostra de biópsia pode ser processada em Western blot para detetar proteínas da matriz como OPN, PCP, LOX, MMP-1, MMP-2, MMP-9 (37).

Ressonância magnética:

A ressonância magnética (RM) é o método mais preciso e menos invasivo para detetar fibrose cardíaca hoje em dia, apesar de ainda existirem algumas limitações como por exemplo doentes com cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) ou pacemakers (15, 41, 44).

Terapêutica na fibrose cardíaca induzida pela hipertensão.

Devido ao facto da fibrose cardíaca se associar à disfunção diastólica e sistólica, a prevenção e reversão da fibrose cardíaca é um objetivo importante dos investigadores e médicos. A descoberta de uma intervenção anti fibrótica não acompanhou o progresso realizado no conhecimento obtido dos mecanismos fisiológicos da fibrose cardíaca. Neste momento não existem agentes anti fibróticos patenteadas para humanos (35).

A habilidade das drogas anti hipertensoras para diminuir a fibrose cardíaca não depende apenas da sua capacidade de diminuir a pressão arterial mas também da eficácia com que interferem com agentes produtores de colagénio, como a angiotensina II e o TGFb (16). Nem todos os agentes anti hipertensores tem efeitos anti fibróticos(12). A eficiência da estratégia anti fibrótica depende muito da doença de base, da extensão e duração da doença e da quantidade de matriz resistente às metaloproteinasas. Na presença de condições pato-fisiológicas pro-fibróticas da fibrose cardíaca induzida pela hipertensão deve-mos focar-nos em tratar o processo pato-fisiológico de base. Podemos usar também bloqueadores dos canais e cálcio como o Verapamil, tendo uma boa ação anti-hipertensora (7, 45).

Na terapêutica da Inflamação que ocorre na fibrose cardíaca induzida pela hipertensão tem havido estudos sobre o bloqueio do recetor AT-1 com um inibidor do recetor AT-1 (losartan) mostrando que reverteu a fibrose e diminuiu a expressão da citocina TGF-b. Outra terapêutica é formada pelas metaloproteinas, explicadas anteriormente. Há estudos que mostram que a remoção do MMP-9 atenua a disfunção diastólica e diminuição do sinal do TGF-b nos fibroblastos (36).

No caso do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) o tratamento com o inibidor da Enzima conversora da angiotensina (iECA) (lisinopril, quinapril, captopril, enalapril) induz a regressão de fibrose em ratos com fibrose cardíaca avançada (12, 16, 43, 46). O inibidor da ECA perindopril mostra também melhorias na quantidade de fibrose nas artérias coronárias (16). O tratamento com antagonistas do recetor AT1 da angiotensina (losartan, ibertan, omesartan) mostram a sua capacidade para restaurar o equilíbrio entre a elastina e o colagénio no ventrículo esquerdo (3, 16)(38)(43). Existem ainda inibidores do recetor mineralocorticoide Eplerenona e Espironolactona, mostrando diminuição do stress oxidativo, inflamação e fibrose mas com manutenção da pressão arterial. O uso destes inibidores é acompanhado com uma melhoria de 30% na mortalidade (2, 17, 28).

Em relação as espécies reativas de oxigénio o tratamento é feito com Nebivolol que é um bloqueador da recetor seletivo beta 1 adrenérgico, tendo efeitos vasodilatadores, antioxidantes e anti-hipertensivos. Existe outro tratamento com ácido sináptico (SA) que é um

antioxidante obtido em vários frutos e vegetais, mostrando resultados positivos em relação a diminuição de fibrose cardíaca por stress oxidativo (9).

Na terapêutica do sistema nervoso simpático o Tratamento com bloqueador de α -receptor doxazosina mostrou efeitos anti fibróticos e efeitos bioquímicos semelhantes a simpatectomia (14).

Conclusão

O principal objetivo desta dissertação foi analisar o conhecimento atual da fibrose cardíaca e como a hipertensão a afeta.

Uma grande causa de fibrose é a grande sobrecarga de pressão induzida pela hipertensão arterial, que é inicialmente associado com o aumento da rigidez muscular devido ao aumento de colagénio no miocárdio e consequente disfunção diastólica. Se esta pressão persistir pode ainda levar a uma dilatação do ventrículo surgindo disfunção sistólica através da ativação das metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9). Quanto mais fibrótico maior a probabilidade de ter arritmias e morte súbita. Esta fibrose pode ocorrer através de vários processos sendo eles:

A ação de mediadores inflamatórios que são constantemente encontrados na fibrose cardíaca induzida pela hipertensão mesmo que em menor intensidade que nos modelos de infarto. O início da reação inflamatória pode iniciar devido à morte celular dos cardiomiócitos, à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), às ações inflamatórias do sistema Renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Tanto as quimiocinas (MCP-1/CCL2) como as citocinas (TNF- α , o TGF- β , a IL-1 β e a IL-6) estão implicadas na mediação da resposta inflamatória. Estes mediadores recrutam monócitos/macrófagos, mastócitos e progenitores-fibroblastos e ativam os fibroblastos, diferenciando-os para miofibroblastos aumentando as suas funções de produção de colagénio. As alterações na matriz intersticial tem também uma importante função inflamatória através da regulação de proteínas matricelulares (OPN a TSP-1, TSP-2).

A função do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) ao produzir angiotensina II e a ativação do TGF- β são ações importantes na fibrose cardíaca induzida pela hipertensão pois são capazes de mediar o fenótipo e a função de todas as células envolvidas no processo de fibrose.

As espécies reativas de oxigénio (ROS) atuando de maneira direta na regulação das proteínas da matriz extracelular e maneira indireta na mediação das citocinas na resposta inflamatória ou na ativação da angiotensina nos fibroblastos.

O sistema nervoso simpático SNS, através dos recetores α e β adrenérgicos também causa fibrose cardíaca pela mediação da vasoconstrição periférica, pela ativação do RAAS e pelo aumento do consumo de oxigénio do miocárdio.

De modo a poder investigar a fibrose cardíaca é necessário o uso e investimento em novos métodos de diagnóstico, entre eles o uso de biópsia por cateterismo para calcular a quantidade de tecido fibroso, avaliar marcadores fibrinogénicos como o PIP e a CITP, e o mais recente uso da Ressonância magnética sendo o método mais preciso e menos invasivo para detetar fibrose cardíaca hoje em dia.

A descoberta de uma intervenção anti fibrótica não acompanhou o progresso realizado no conhecimento obtido dos mecanismos fisiológicos da fibrose cardíaca. Neste momento não existem agentes anti fibróticos patenteadas para humanos. A eficiência da estratégia anti fibrótica depende muito da doença de base, da extensão e duração da doença e da quantidade de matriz resistente às metaloproteinases (MMP)

A habilidade das drogas anti-hipertensivas para diminuir a fibrose cardíaca não depende apenas da sua capacidade de diminuir a pressão arterial mas também da eficácia com que interferem com fatores de produção de colagénio, como a angiotensina II e o TGF β . Nem todos os agentes anti-hipertensivos tem efeitos anti fibróticos.

As terapêuticas mais exploradas nos estudos em modelos de ratos hipertensivos com fibrose são o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (lisinopril, quinapril, captopril, enalapril) e o bloqueio do recetor 1 da angiotensina (losartan, ibertan, omesartan).

Como perspectivas futuras creio que seria importante continuar a investir esforço na investigação da fisiopatologia da fibrose cardíaca e desenvolvimento de mais e melhores métodos laboratoriais pois neste momento ainda não existe terapêutica patenteadada eficaz para humanos. É importante desta maneira investir na medicina preventiva ao travar os fatores de risco para a hipertensão e posterior fibrose cardíaca.

Bibliografia

1. Jia LX, Qi GM, Liu O, Li TT, Yang M, Cui W, et al. Inhibition of platelet activation by clopidogrel prevents hypertension-induced cardiac inflammation and fibrosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(6):521-30.
2. Díez J. Mechanisms of Cardiac Fibrosis in Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2007;9:546-550
3. Seccia TM, Belloni AS, Kreutz R, Paul M, Nussdorfer GG, Pessina AC, et al. Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4):666-73.
4. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(4):549-74.
5. Weber KT, Yao S, Guarda E. Structural Remodeling in Hypertensive heart Disease and the Role of Hormones. *Hypertension.* 1994;Volume 23.
6. Jorge AC, Mocelin AJ, Matsuo T, Guembarovski AL, Moura LAR. Avaliação Histológica da Fibrose Cardíaca de Doentes Urêmicos Hipertensos: Estudo Caso e Controle. *Estudo Caso e Controle.* 2004;26.
7. Xavier-Vidal R. Oxytalan elastic and collagen fibers during the repair process in experimental nitric oxide inhibition. *Clinics (Sao Paulo).* 2005;60(2):85-92.
8. Gonzaga CC, Sousa MG, Amodéo C. Fisiopatologia da hipertensão sistólica isolada. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2009;16.
9. Silambarasan T, Manivannan J, Krishna Priya M, Suganya N, Chatterjee S, Raja B. Sinapic acid prevents hypertension and cardiovascular remodeling in pharmacological model of nitric oxide inhibited rats. *PLoS One.* 2014;9(12):e115682.
10. Souza CND, Breda LCD, Aguiar CFd, Custódio FB, Machado JR, Abate DTRs, et al. Análise clínica e quantificação da fibrose renal e cardíaca em doentes hipertensos com ou sem acidente vascular encefálico. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2010;17.
11. Ohtsu H, Frank GD, Utsunomiya H, Eguchi S. Redox-dependent protein kinase regulation by angiotensin II: mechanistic insights and its pathophysiology. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(9-10):1315-26.
12. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21.
13. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. *Hypertension.* 2010;55(2):270-6.
14. Perlini S, Palladini G, Ferrero I, Tozzi R, Fallarini S, Facoetti A, et al. Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy. *Hypertension.* 2005;46(5):1213-8.
15. Shiozaki* AA, Senra* T, Arteaga E, Pita CG, Filho MM, Ávila LFR, et al. Fibrose Miocárdica em Doentes com Cardiomiopatia Hipertrofica com Alto Risco para Morte Súbita Cardíaca. 2009.
16. Díez J, Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. *Curr Opin Cardiol.* 2001;16(6):328-35.
17. Lakhan SE, Harle L. Cardiac fibrosis in the elderly, normotensive athlete: case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2008;3:12.
18. Saúde D-Gd. A Hipertensão Arterial em Portugal Lisboa2015 [Junho 2015]. <http://www.dgs.pt/em-destaque/a-hipertensao-arterial-em-portugal-.aspx>.
19. Hipertensão. SPd. Hipertensão Lisboa2015 [Maio 2015]. http://www.sphta.org.pt/pt/informacao_publico_conheca_melhor_hta.asp?id=1.

20. Longo F, Kasperet al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 ed: The McGraw-Hill Companies; 2011.
21. Doltra A, Messroghli D, Stawowy P, Hassel JH, Gebker R, Leppanen O, et al. Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001353.
22. Feitosa GS, Filho GSF, Carvalho ENd. Alterações cardiovasculares da hipertensão arterial: hipertrofia ventricular esquerda, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2002;9.
23. Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 30. England 2012. p. 685-7.
24. Du XJ, Kiriazis H. Pro-inflammatory role of platelets in hypertension-mediated end-organ damage : Editorial to: "Inhibition of Platelet activation by clopidogrel prevents hypertension-induced cardiac inflammation and fibrosis" by L.-X. Jia et al. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(6):485-7.
25. Arteaga E, de Araujo AQ, Bernstein M, Ramires FJ, Ianni BM, Fernandes F, et al. Prognostic value of the collagen volume fraction in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(3):210-4, 6-20.
26. Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E, Jr., Ichiki T, Gaffney FA, Inagami T. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Circulation*. 2001;104(3):346-51.
27. Susic D, Fares H, Frohlich ED. Nebivolol prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in salt-loaded spontaneously hypertensive rats. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):316-23.
28. Funder J. Mineralocorticoids and cardiac fibrosis: the decade in review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28(12):1002-6.
29. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, Onozawa Y, Yoneda T, Sasayama S. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1384-91.
30. Kanellakis P, Dinh TN, Agrotis A, Bobik A. CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells suppress cardiac fibrosis in the hypertensive heart. *J Hypertens*. 2011;29(9):1820-8.
31. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Isono T, Kinoshita M. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation*. 2003;107(20):2555-8.
32. Wei H, Bedja D, Koitabashi N, Xing D, Chen J, Fox-Talbot K, et al. Endothelial expression of hypoxia-inducible factor 1 protects the murine heart and aorta from pressure overload by suppression of TGF-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(14):E841-50.
33. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Mano T, Nishikawa N, Kondo H, et al. Roles of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):274-83.
34. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):15.
35. Challa AA, Vukmirovic M, Blackmon J, Stefanovic B. Withaferin-A reduces type I collagen expression in vitro and inhibits development of myocardial fibrosis in vivo. *PLoS One*. 2012;7(8):e42989.
36. Chiao YA, Ramirez TA, Zamilpa R, Okoronkwo SM, Dai Q, Zhang J, et al. Matrix metalloproteinase-9 deletion attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in ageing mice. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):444-55.
37. Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, Westermann D, Ravassa S, Beaumont J, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):111-20.

38. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, et al. Tumor necrosis factor- α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007;115(11):1398-407.
39. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Kai M, Takeshita A, Egashira K, et al. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation*. 2002;106(1):130-5.
40. Souza HC, Penteado DM, Martin-Pinge MC, Barbosa Neto O, Teixeira Vde P, Blanco JH, et al. Nitric oxide synthesis blockade increases hypertrophy and cardiac fibrosis in rats submitted to aerobic training. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(2):88-93, 9-104.
41. Ferreira AJ, Shenoy V, Qi Y, Fraga-Silva RA, Santos RA, Katovich MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases. *Exp Physiol*. 2011;96(3):287-94.
42. *Cardiologia RPd*. Recetor tipo2 da angiotensina Lisboa2015 [Março 2015]. <http://www.elsevier.pt/pt/revistas/-334/artigo/efeitos-cardiovasculares-do-receptor-tipo-2-da-angiotensina-90342156>].
43. Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2001;38(5):1222-6.
44. Ribeiro GCdA, Lopes M, Antoniali F, Nunes A, Fernandes JL. Importância da Área de Fibrose na Evolução em Médio Prazo de Doentes Submetidos à Reconstrução Ventricular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93.
45. Lohn M, Plettenburg O, Kannt A, Kohlmann M, Hofmeister A, Kadereit D, et al. End-organ protection in hypertension by the novel and selective Rho-kinase inhibitor, SAR407899. *World J Cardiol*. 2015;7(1):31-42.
46. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102(12):1388-93.

Anexos:

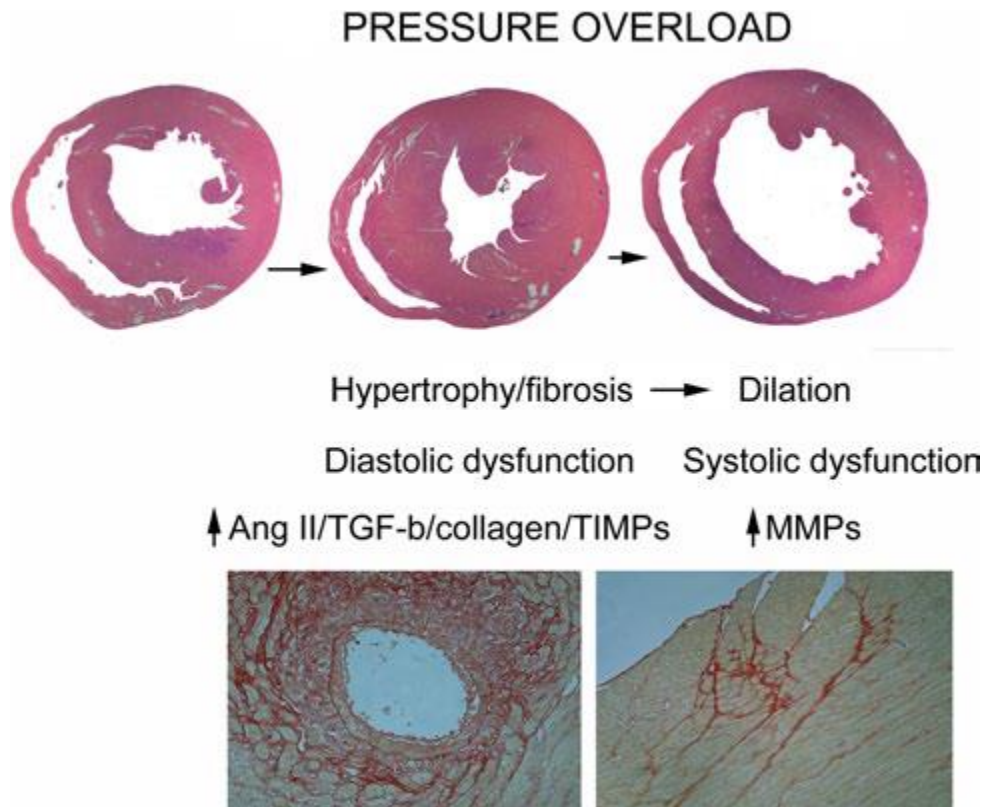


Fig1. A fibrose cardíaca induzida pela sobrecarga de pressão. A imagem mostra o desenvolvimento da doença ao longo do tempo com os fatores responsáveis pela causa da hipertrofia e dilatação ventricular.

Sistema renina- angiotensina

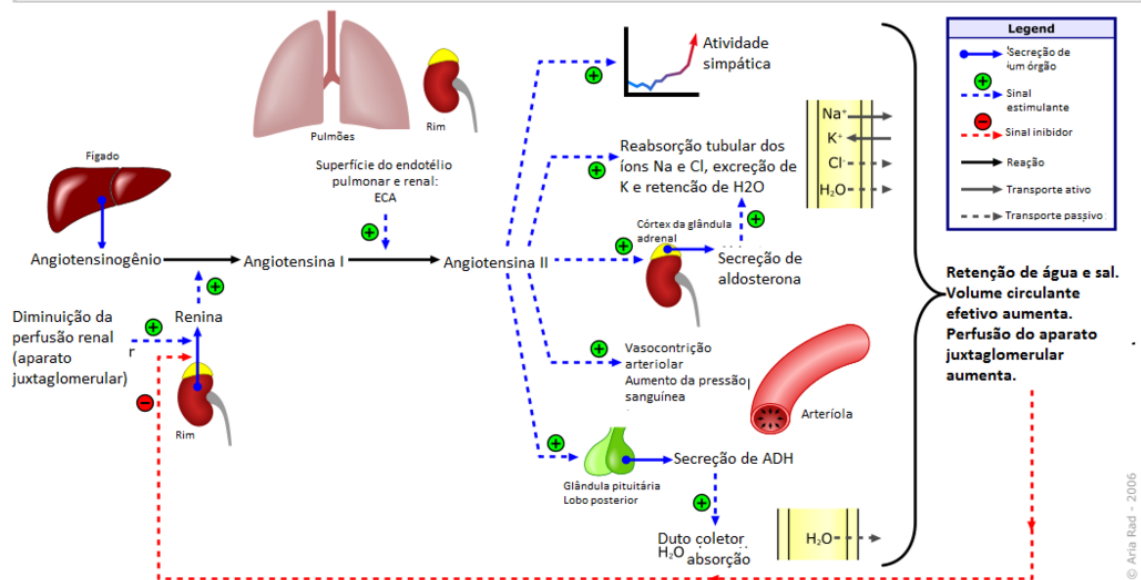


Fig2. O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS).